

Leucemia linfoblástica aguda: revisión integradora de los tratamientos inmunobiológicos en ancianos

Acute lymphoblastic leukemia: an integrative review of immunobiological treatments in the elderly

Magalhães Criscuolo K¹; Ferrari dos Santos A.C¹; de Souza Candido T¹.

¹Universidade do Oeste Paulista. São Paulo, Brasil

karol.criscuolo@hotmail.com

Fecha recepción: 29/4/2025
Fecha aprobación: 25/8/2025



ARTÍCULO DE
REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 2: 59-67
Mayo - Agosto 2025

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda de células B y T;
tasa de supervivencia;
tratamiento;
mortalidad.

Keywords: B- and T-cell acute lymphoblastic leukemia;
survival rate;
treatment;
mortality.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia hematológica que se origina a partir de precursores del linaje linfóide y, en función de este linaje, puede clasificarse, a grandes rasgos, como leucemia linfoblástica aguda originada a partir de linfocitos B o T. Además, es un cáncer cuya tasa de supervivencia disminuye con la edad: los adultos tienen una tasa de supervivencia del 40%, mientras que los adultos jóvenes (entre 15 y 39 años) tienen tasas del 50 al 60%. Se realizó una revisión bibliográfica integradora basada en artículos científicos de los últimos diez años, que mostró que sólo un estudio presentaba una tasa de supervivencia global superior para el grupo que utilizó los tratamientos inmunobiológicos. Esto se debió a que, en los demás estudios analizados, las tasas de supervivencia global no fueron significati-

vas para los tratamientos presentados, ya que existen limitaciones en los estudios con población anciana y a pesar de los avances en el tratamiento de la LLA, el manejo de estos pacientes sigue siendo controvertido.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematologic neoplasm that originates from lymphoid lineage precursors and, depending on this lineage, can be broadly classified as B-cell or T-cell acute lymphoblastic leukemia. Moreover, it is a malignancy in which survival rates decrease with age: adults have a survival rate of approximately 40%, whereas young adults (between 15 and 39 years of age) present rates ranging from 50% to 60%. An integrative literature review based on scientific articles published within

the last ten years revealed that only one study reported a higher overall survival rate in the group treated with immunobiological therapies. This outcome was attributed to the fact that, in the other analyzed studies, overall survival rates were not significant for the treatments assessed, mainly due to limitations in studies involving elderly populations. Despite advances in the treatment of ALL, the management of these patients remains controversial.

Introducción

Las leucemias agudas, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), son neoplasias hematológicas en las que se produce una proliferación y/o diferenciación anormal de los precursores hematopoyéticos, y estas células inmaduras se acumulan en la médula ósea y la sangre periférica⁽¹⁾.

En general, este cáncer puede clasificarse en función de si se origina a partir de linfocitos precursores B o T⁽²⁾. Además de esta clasificación, los subtipos de LLA de células B (LLA-B) pueden identificarse como pro-B, B-común y pre-B, por ejemplo, según el inmunofenotipo de las células neoplásicas, es decir, según los antígenos que expresan o dejan de expresar en la membrana celular⁽¹⁾. Además, las entidades de LLA pueden identificarse por anomalías genéticas, que han sido actualizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su nueva clasificación (5ª edición) lanzada en 2022⁽³⁾.

La epidemiología indica que los niños, adolescentes y adultos jóvenes representan el 70% de los casos de LLA⁽⁴⁾. Además, la LLA de células T (LLA-T) sólo representa el 15% de los casos, y el resto procede de células precursoras B⁽²⁾. El subtipo más frecuente de LLA-B es el positivo para el cromosoma Filadelfia (Ph+), que aumenta con la edad y afecta a entre el 25% y el 30% de la población adulta⁽⁵⁾.

Los signos y síntomas clínicos ocurren porque la médula ósea falla y las células neoplásicas infiltran otros sitios del cuerpo del paciente, comprometiendo su función. También es importante la reducción de células linfoides maduras en la periferia y junto con los otros factores, aparecen los signos y síntomas del inicio de la enfermedad: fatiga, palidez cutánea, taquicardia, infecciones y hemorragias. El espectro clínico es muy variable y puede manifestarse con ausencia total de síntomas o con hallazgos potencialmente mortales⁽¹⁾.

El principal problema del manejo de los protocolos

de quimioterapia de inspiración pediátrica, que administran asparaginasa y corticoides, es el aumento de la toxicidad con la edad⁽⁵⁾. Así pues, el pronóstico biológico y clínico se basa en factores como las características del paciente y de la enfermedad en el momento del diagnóstico, así como en el régimen terapéutico elegido para tratar la LLA⁽¹⁾.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH alogénico) sigue estando indicado como elemento importante de la terapia de primera línea para adultos con LLA de alto riesgo, caracterizada por los siguientes factores: edad (> 60 años), recuento inicial de leucocitos (LLA-B \geq 30.000/ μ L e LLA-T \geq 100.000/ μ L), características moleculares/genéticas de la LLA (t(9;22), t(4;11)- cromosoma Filadelfia) y enfermedad residual mínima (ERM), es decir, células neoplásicas detectables tras el inicio de la terapia. Así, en el modelo tradicional, el TCMH alogénico ha evolucionado en paralelo con la quimioterapia, pero se han desarrollado nuevas modalidades de trasplante para superar retos, como el trasplante en ancianos, ya que la intensidad mieloablative del TCMH alogénico dificulta su administración en esta población. Por este motivo, se creó el acondicionamiento *de intensidad reducida* (RIC)⁽⁶⁻⁹⁾. Además, la enfermedad residual mínima (ERM) representa el factor pronóstico más relevante en la LLA en adultos, superando a los parámetros clínicos y biológicos clásicos ya mencionados en el párrafo anterior. La detección de ERM positiva después de la inducción o consolidación se asocia con un mayor riesgo de recaída y una menor supervivencia global, siendo determinante en la estratificación del riesgo y en la indicación de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada, la aplicabilidad de este marcador se ve limitada por la menor tolerancia a las terapias intensivas, lo que ha impulsado el uso de enfoques alternativos, como las inmunoterapias dirigidas (blinatumomab, inotuzumab) y las células CAR-T, con el objetivo de alcanzar la negatividad de ERM sin aumentar la toxicidad de los tratamientos⁽¹⁰⁾.

Los nuevos tratamientos para la LLA implican el uso de inmunoterapia, cuyo objetivo es destruir las células leucémicas atacando directamente los antígenos de la superficie celular. Los antígenos de la LLA-B CD19 y CD22 son atacados por rituximab e inotuzumab, en ese orden. Sin embargo, existen enfoques más recientes basados en la activación de linfocitos

T dirigidos contra los blastos de LLA-B. Un ejemplo son las células T autólogas diseñadas con *receptores activadores* CAR-T-quiméricos. Otro ejemplo es el blinatumomab, que se basa en anticuerpos biespecíficos de acoplamiento de células T⁽¹⁾.

Así pues, a pesar de los avances en el tratamiento de la LLA, el manejo en pacientes de edad avanzada sigue siendo controvertido. El objetivo de este estudio es, por tanto, analizar los tratamientos inmunobiológicos de la LLA, así como las tasas de supervivencia en pacientes mayores de 60 años.

Métodos

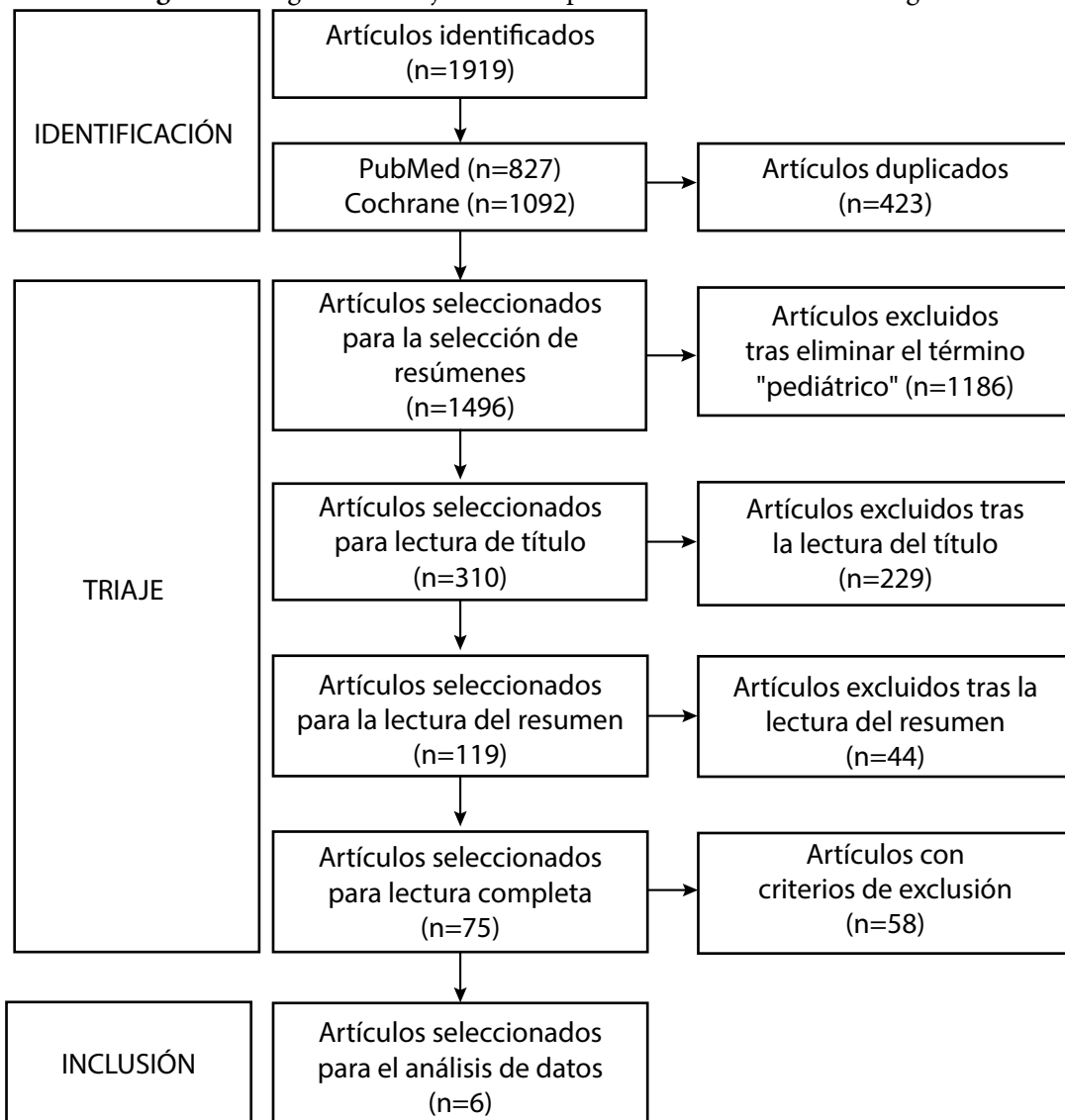
El estudio se realizó como una revisión integradora de la literatura, con el objetivo de sintetizar evidencias científicas, apoyar decisiones basadas en evidencias e identificar lagunas en el conocimiento⁽¹¹⁾. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases PubMed y Cochrane, seleccionadas por su relevancia: PubMed, por ser una de las principales bases de datos en salud⁽¹²⁾, y Cochrane, por su referencia en ensayos clínicos controlados^(13,14). La investigación se desarrolló entre octubre de 2023 y septiembre de 2024. Se utilizaron palabras clave en inglés: *acute lymphoblastic leukemia, survival rate, treatment y mortality*, combinadas entre sí. Se incluyeron estudios de los últimos diez años con alto nivel de evidencia científica, pacientes mayores de 60 años tratados con inmunoterápicos para LLA y relación de la intervención con la tasa de supervivencia. Se excluyeron estudios repetidos o que no cumplían los criterios. Tras la selección, se elaboró un diagrama de flujo con las etapas y el número de artículos analizados (Figura 1). Para la traducción del título y resumen al inglés y al español, se utilizó la versión gratuita de Paperpal.

Resultados y discusión

Se seleccionaron seis estudios que abordaron tratamientos inmunológicos. El primero fue un estudio clínico de fase 3 (NCT02013167) que administró blinatumomab en las fases de inducción, consolidación y mantenimiento. Durante la inducción (ciclos 1 y 2), el blinatumomab se aplicó mediante infusión intravenosa continua durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso (ciclo 1). La dosis inicial fue de 9 µg/día (días 1 a 7 del ciclo 1), aumentando a 28 µg/día (días 8 a 28 del ciclo 1 y días de los ciclos siguientes). Aunque el estudio no describió el

régimen de quimioterapia, éste puede consultarse en el protocolo correspondiente. Los pacientes que alcanzaron remisión completa (RC), remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCp) o remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) durante los dos primeros ciclos fueron aptos para recibir ciclos de consolidación (ciclos 3 a 5) y de mantenimiento (a partir del ciclo 6). La aleatorización se realizó en dos grupos (< 35 años y ≥ 35 años), incluyendo pacientes de ≥ 65 años. De los 276 pacientes que recibieron blinatumomab, 86 (32%) completaron los ciclos de consolidación y 36 (13%) los de mantenimiento. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 16,6 meses en el grupo que recibió consolidación y de 13,0 meses en el que no la recibió (IC del 95%: 0,38-1,32), sin diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, la razón de riesgo (RR) fue de 0,71, indicando una tendencia hacia una menor tasa de mortalidad en el grupo de consolidación. En cuanto al mantenimiento, la mediana de SG no se alcanzó en los pacientes que lo recibieron, mientras que fue de 15,5 meses en aquéllos que no lo hicieron (IC del 95%: 0,16-0,88), con un beneficio significativo del mantenimiento y una RR de 0,37, lo que representa una reducción del 63% en el riesgo de muerte para los pacientes que recibieron mantenimiento. Este estudio demostró que el blinatumomab es una opción viable para la terapia a largo plazo y presenta un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, una limitación señalada fue el tamaño reducido de la población estudiada⁽¹⁵⁾.

El segundo estudio analizó dos ensayos clínicos de fase 2 sobre el uso de blinatumomab en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante/refractaria (NCT01209286 [determinación de dosis] y NCT01466179 [confirmatorio]). Se incluyeron pacientes de 18 años en adelante, sin límite máximo de edad: el paciente de mayor edad tenía 79 años. El análisis comparó los resultados entre adultos jóvenes (< 65 años) y adultos mayores (≥ 65 años). En el primer estudio, la dosis final se estableció en 5 µg/m²/día durante la primera semana, seguida de 15 µg/m²/día durante el resto del ciclo. En el segundo estudio, los pacientes recibieron dosis fijas de blinatumomab de forma escalonada (9 µg/día en la primera semana, seguidos de 28 µg/día). Los ciclos de tratamiento consistieron en 4 semanas de infusión intravenosa continua, seguidas de un intervalo de 2 semanas de descanso. Para inducir la

Figure 1. Diagrama de flujo de las etapas realizadas en la metodología.

Fuente: los autores (2024).

remisión, se administraron 2 ciclos iniciales de blinatumomab y, si se alcanzaba RC o RCp, el paciente podía recibir hasta 3 ciclos adicionales como terapia de consolidación. La mediana de SG en pacientes mayores fue de 5,5 meses (IC del 95%: 4,2-13,5 meses), en comparación con 7,6 meses en adultos jóvenes (IC del 95%: 5,8-8,6 meses), con un seguimiento medio de 23,9 meses y 17,9 meses, respectivamente. El estudio concluyó que la SG fue similar entre los grupos etarios. Además, los pacientes mayores presentaron una incidencia similar de eventos adversos hematológicos de grado ≥ 3 en comparación con los más jóvenes, pero mostraron una mayor incidencia de síndrome de liberación de citocinas y eventos

neurológicos, de cualquier grado o de grado ≥ 3 , los cuales fueron reversibles tras la interrupción temporal del tratamiento. Por lo tanto, el estudio respalda la necesidad de evaluaciones continuas de este tipo de tratamiento en la población anciana, considerando su mal pronóstico y las opciones terapéuticas limitadas disponibles para este grupo⁽¹⁶⁾. El tercer estudio fue un artículo original que analizó la supervivencia de los pacientes seleccionados en el estudio TOWER (NCT02013167), el cual fue realizado a nivel global (21 países), abierto, aleatorizado y que incluyó adultos con LLA recidivante/refractaria que habían fracasado en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH).

Los pacientes (un total de 405) fueron aleatorizados para recibir blinatumomab (271 pacientes) o quimioterapia estándar (134 pacientes); fueron estratificados según las edades < 35 años o ≥ 35 años, incluyendo pacientes de ≥ 65 años. El protocolo de quimioterapia incluía hasta 2 ciclos de inducción, 3 de consolidación y 4 de mantenimiento. El alo-TCMH podía administrarse en cualquier momento después del primer ciclo de quimioterapia, siempre que el paciente estuviera en condiciones para recibir el trasplante. El alo-TCMH redujo el riesgo de muerte en un 55% en los pacientes tratados con blinatumomab y en un 46% en los tratados con quimioterapia estándar (HR 0,45 [IC 95%: 0,24-0,84; P = 0,012] y 0,54 [IC 95%: 0,26-1,09; P = 0,086], respectivamente). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la supervivencia (P = 0,680). Las tasas de mortalidad por alo-TCMH (en el período de 100 días) también fueron similares entre los pacientes, independientemente del tratamiento (9,2% [IC 95%: 3,5%-19,0%] en el grupo de blinatumomab y 12,5% [IC 95%: 3,5%-29,0%] en el grupo de quimioterapia estándar). Este trabajo aplicó la regresión de Cox para analizar las covariables RC, RCp, RCi y alo-TCMH en relación con la supervivencia global (SG). Obtener RC, RCp o RCi redujo el riesgo de muerte en un 77% y un 66%, respectivamente (HR para RC, RCp o RCi: 0,23 [IC 95%: 0,16-0,34; P < 0,0001] y 0,34 [IC 95%: 0,19-0,60; P = 0,0002]). Tampoco se encontró evidencia de que el beneficio en la SG por RC, RCp o RCi difiriera entre los grupos tratados con blinatumomab y quimioterapia estándar (P = 0,683). El estudio también utilizó el punto temporal de Simon-Makuch (día 70) para el análisis e indicó que el alo-TCMH ofrecía una ventaja en la SG en los grupos tratados con blinatumomab y con quimioterapia estándar en comparación con la ausencia de alo-TCMH. En el primer grupo (blinatumomab + alo-TCMH), la mediana de SG no fue alcanzada; en el segundo grupo (blinatumomab sin alo-TCMH), la mediana de SG fue de 10,1 meses (OR 0,55 [IC 95%: 0,33-0,94; P = 0,026]). En el grupo que recibió quimioterapia estándar más alo-TCMH, la mediana de SG fue de 20,2 meses, mientras que en el grupo que sólo recibió quimioterapia fue de 5,9 meses (OR 0,41 [IC 95%: 0,19-0,89; P = 0,020]). En cuanto a los pacientes con RC, RCp o RCi tratados con blinatumomab, no hubo evidencia suficiente para detectar

diferencias entre aquéllos con y sin alo-TCMH (mediana de SG no alcanzada con alo-TCMH vs. 16,0 meses sin alo-TCMH; OR 1,17 [IC 95%: 0,54-2,53; P = 0,69]). Sin embargo, el alo-TCMH se consideró beneficioso en pacientes que no lograron alcanzar RC, RCp o RCi tras el tratamiento con blinatumomab. La mediana de SG fue de 14,7 meses para los pacientes con enfermedad refractaria que recibieron alo-TCMH, frente a 7,5 meses para aquéllos que no lo recibieron (OR 0,36 [IC 95%: 0,16-0,84; P = 0,014]). De este modo, el estudio presentó datos sobre la SG relacionada con el uso de blinatumomab, pero también señaló la limitación de una población reducida. Además, dejó claro que se debe tener precaución al interpretar estos resultados, ya que el estudio TOWER no fue diseñado para evaluar prospectivamente la SG con o sin alo-TCMH, y los grupos tratados con blinatumomab y quimioterapia estándar que recibieron alo-TCMH no fueron asignados aleatoriamente⁽¹⁷⁾.

El cuarto fue un estudio que aplicó un análisis de puntuación de propensión para equilibrar las características de los participantes y reducir el sesgo de selección al comparar pacientes previamente tratados con inotuzumab ozogamicina y quimioterapia de baja intensidad (mini-HCVD), con o sin blinatumomab, con aquéllos que recibieron un régimen intensivo estándar de quimioterapia (hiper-CVAD). El esquema mini-HCVD tuvo una intensidad menor que el hiper-CVAD convencional y el estudio resumió el régimen de quimioterapia en ciclos impares y pares. En los ciclos impares, se administraron ciclofosfamida (150 mg/m² cada 12 horas, días 1 a 3), dexametasona (20 mg/día en los días 1 a 4 y 11 a 14) con una reducción del 50% de la dosis, y vincristina (2 mg en los días 1 y 8). Los ciclos pares incluyeron metotrexato (250 mg/m² el día 1, con una reducción del 75%) y citarabina (0,5 g/m² cada 12 horas en los días 2 y 3, con una reducción del 83%). Los detalles de las fases del esquema pueden consultarse en el archivo del estudio. El inotuzumab se administró el día 3 de cada uno de los primeros cuatro ciclos. A partir del paciente número 50, las dosis fueron fraccionadas para reducir la incidencia de enfermedad venooclusiva, por lo que el esquema de inducción consistió en 0,6 mg/m² el día 2 y 0,3 mg/m² el día 8, y las consolidaciones de los ciclos 2 a 4 fueron de 0,3 mg/m² en los días 2 y 8. Así, la dosis total acumulada de inotuzumab se redujo a

2,7 mg/m², en comparación con la dosis anterior de 4,3 mg/m². El blinatumomab se administró tras cuatro ciclos de hiper-CVAD, con un total de cuatro ciclos de consolidación a dosis estándar. La fase de mantenimiento consistió en bloques alternos de tres meses de POMP (purinethol [6-mercaptopurina], oncovin [sulfato de vincristina], metotrexato y prednisona) y un ciclo de blinatumomab, hasta completar 16 ciclos. Se analizaron 135 pacientes ancianos (≥ 60 años) con LLA Ph-negativa recién diagnosticada, tratados prospectivamente: 77 con hiper-CVAD estándar y 58 con la combinación de inotuzumab ozogamicina y mini-HCVD, con o sin blinatumomab. La tasa de supervivencia global a 3 años fue del 54% para la combinación de inotuzumab con mini-HCVD (mediana no alcanzada) y del 32% para la terapia hiper-CVAD (mediana de 16 meses), con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,002). Además, la reducción de la dosis de inotuzumab no afectó significativamente la supervivencia global (p=0,559) en la cohorte, y la adición de blinatumomab a la dosis reducida de inotuzumab tampoco mejoró significativamente la SG (p=0,355). No obstante, el estudio menciona que el tamaño de la muestra fue reducido y que el seguimiento fue corto, lo que puede limitar la capacidad de detectar diferencias significativas en los resultados a largo plazo. Tras aplicar el análisis de puntuación de propensión, las tasas de SG a 3 años fueron del 63% (mediana no alcanzada) y del 34% (mediana de 17 meses), respectivamente para la combinación de inotuzumab con mini-HCVD (con o sin blinatumomab) y para hiper-CVAD, con una diferencia significativa (p=0,004). Se registraron 11 muertes en el grupo experimental y 30 en el grupo control. Por último, el estudio presentó una razón de riesgo (HR) de 0,55, lo que indica que el riesgo de muerte se redujo en un 45% en los pacientes que recibieron la combinación de inotuzumab con mini-HCVD (con o sin blinatumomab) en comparación con aquéllos que recibieron el tratamiento estándar hiper-CVAD. Por lo tanto, considerando las limitaciones mencionadas y el hecho de que el método aplicado también presenta limitaciones, como factores de riesgo no identificados y la no inclusión de pacientes con comorbilidades importantes, este estudio sugiere una posible evidencia de la superioridad del tratamiento experimental presentado⁽¹⁸⁾.

El quinto trabajo fue un estudio de fase 2 de un solo

brazo realizado en el MD Anderson Cancer Center (Houston, TX, EE. UU.), cuyo objetivo fue evaluar la actividad y la seguridad de la combinación de inotuzumab ozogamicina con quimioterapia mini-HCVD, una versión de intensidad reducida del esquema hiper-CVAD. Los pacientes seleccionados tenían 60 años o más (rango de edad entre 64 y 72 años) y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 3 o menos. El esquema de quimioterapia de inducción se denomina mini-HCVD porque reduce la ciclofosfamida y la dexametasona al 50% y el metotrexato al 25% de la dosis del hiper-CVAD, además de no incluir antraciclinas, y la quimioterapia intratecal se administra en ocho dosis. Los ciclos impares (1, 3, 5 y 7) incluyeron ciclofosfamida administrada por vía intravenosa (150 mg/m² cada 12 horas en los días 1 al 3) y dexametasona administrada por vía oral o intravenosa (20 mg al día en los días 1 al 4 y 11 al 14). La vincristina (dosis fija de 2 mg) se administró por vía intravenosa los días 1 y 8. Los ciclos pares se administraron por vía intravenosa y consistieron en metotrexato (250 mg/m² el día 1) y citarabina (0,5 g/m² cada 12 horas los días 2 y 3). Los ciclos se administraron cada 4 semanas, con un total de ocho ciclos. El inotuzumab ozogamicina intravenoso se administró el día 3 de los primeros cuatro ciclos, con una dosis de 1,3-1,8 mg/m² en el ciclo 1, seguido de 1,0-1,3 mg/m² en los ciclos posteriores. La terapia de mantenimiento consistió en el esquema POMP a dosis reducida y se administró durante 3 años. La tasa de supervivencia global (SG) fue del 66% (IC 95%: 50-78) a los 2 años y del 56% (IC 95%: 39-70) a los 3 años. La mediana de SG no fue alcanzada. Así, este estudio informa que el mini-HCVD combinado con inotuzumab ozogamicina fue seguro y bien tolerado, sin muertes tempranas (dentro de las primeras 4 semanas). La SG a los 2 años fue considerada excelente por el estudio. Además, el estudio compara estos datos con los resultados de publicaciones anteriores que utilizaron hiper-CVAD en esta misma población de edad avanzada: 23% de muertes para aquéllos que alcanzaron remisión completa en el presente estudio, frente a un 34% en conjuntos de datos anteriores. No obstante, se consideró necesaria la realización de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes mayores, que compare estos esquemas con la supervivencia global como desenlace primario, para una mejor evaluación clínica de este

tipo de tratamiento⁽¹⁹⁾.

El sexto fue un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (UKALL14), que utilizó cuatro dosis de rituximab intravenoso durante la fase de inducción con quimioterapia estándar (375 mg/m² en los días 3, 10, 17 y 24), mientras que el grupo de control recibió únicamente la quimioterapia estándar. El esquema de quimioterapia consistió en dos fases de inducción (fases 1 y 2), aunque el estudio describió únicamente la fase 1: en ella se administraron daunorrubicina (30 mg/m²) y vincristina (1,4 mg/m²) por vía intravenosa, dexametasona por vía oral (10 mg/m²) y una dosis única de metotrexato intratecal (12,5 mg). Los detalles de la fase 2 y de los esquemas de intensificación, consolidación y mantenimiento pueden consultarse en el protocolo del estudio UKALL14. La población total fue de 577 pacientes, de los cuales 288 recibieron tratamiento con quimioterapia estándar, mientras que los 289 pacientes restantes fueron tratados con la adición de rituximab. Las franjas etarias incluían pacientes de 25 a 65 años (LLA negativa para BCR-ABL1 de novo) y de 19 a 65 años (LLA positiva para BCR-ABL1 de novo). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 40,1 meses (IC 95%: 33,2-75,0) en el grupo de quimioterapia estándar, en comparación con 81,5 meses (IC 95%: 39,0-no alcanzada) en el grupo con rituximab, sin diferencia estadísticamente significativa (HR 0,88 [IC 95%: 0,70-1,11]; p = 0,29). La SG a 3 años fue del 52,7% en el grupo control y del 57,3% en el grupo con rituximab, también sin significancia estadística. Este estudio demostró que, según la razón de riesgo (HR), los pacientes tratados con la adición de rituximab tuvieron una tasa de supervivencia global un 12% mayor que el grupo tratado únicamente con quimioterapia estándar. Aunque no se observó una diferencia significativa entre los grupos, el estudio destacó que no se identificaron evidencias de que el rituximab sea perjudicial en una población trasplantada⁽²⁰⁾.

Finalmente, se presentó un estudio que no reportó la SG, pero sí proporcionó datos de supervivencia. Además, fue un estudio realizado exclusivamente en pacientes mayores (≥ 60 años), razón por la cual fue incluido en esta revisión. Se trata de un análisis retrospectivo de una pequeña muestra de pacientes (cinco), mayores (entre 71 y 86 años) y con LLA Ph-negativa recién diagnosticada. Este grupo recibió blinatumomab en monoterapia (infusión continua)

durante 4 semanas, siguiendo la dosis y el esquema aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA). Tres pacientes recibieron 3 ciclos de blinatumomab, mientras que los otros dos recibieron 4 y 6 ciclos, respectivamente. Todos estaban vivos entre 8 y 15 meses después del inicio del tratamiento. Este estudio resulta relevante al señalar, nuevamente, la posible seguridad del blinatumomab y la necesidad urgente de ensayos clínicos aleatorizados en la población mayor de 60 años⁽²¹⁾.

De esta forma, en relación con el uso de inmunoterápicos, hubo tres estudios que abordaron el uso de blinatumomab: Rambaldi *et al.* aplicaron blinatumomab durante las fases de inducción, consolidación y mantenimiento con quimioterapia. Kantarjian *et al.* realizaron un análisis del fármaco en monoterapia y Jabbour *et al.* compararon el blinatumomab con la quimioterapia estándar. La SG en estos trabajos no fue estadísticamente significativa, y sólo Jabbour *et al.* presentaron el valor de p (p = 0,680). En cuanto al uso de inotuzumab ozogamicina, hubo dos estudios que abordaron esta terapia: Jabbour *et al.* compararon los resultados del inotuzumab ozogamicina combinado con mini-HCVD (con o sin blinatumomab) frente al esquema de quimioterapia hiper-CVAD. En este trabajo, la SG del esquema experimental fue estadísticamente superior a la de la quimioterapia estándar (p = 0,002). Kantarjian *et al.* analizaron inotuzumab ozogamicina combinado con mini-HCVD, sin reportar valor de p, aunque consideraron que la SG a 2 años fue relevante en comparación con la SG a 3 años. Por último, sólo un estudio abordó el uso de rituximab: Marks *et al.* aplicaron este inmunoterápico durante la quimioterapia de inducción y compararon los resultados con el grupo que recibió únicamente la quimioterapia estándar; no se encontró diferencia estadística entre los grupos (p = 0,29). Por lo tanto, entre los seis trabajos que evaluaron la administración de al menos un fármaco inmunoterápico, sólo uno -Jabbour *et al.* - mostró resultados positivos en cuanto a la SG con significancia estadística. Otro, realizado por Kantarjian *et al.*, destacó la seguridad del uso, aunque no presentó dicho valor estadístico.

Conclusión

El análisis realizado tuvo como objetivo exponer los tratamientos con inmunoterápicos para la LLA en personas mayores de 60 años, así como las tasas de

supervivencia, basándose en artículos publicados en los últimos diez años. Se concluye que existe un número limitado de estudios que aborden específicamente esta población. Además, las tasas de supervivencia global relacionadas con los tratamientos presentados fueron poco significativas, con sólo un estudio, el de Jabbour *et al.*, que demostró, con base en el valor de *p*, una SG superior para el grupo que utilizó la terapia experimental. Asimismo, se requieren más estudios a gran escala, a pesar de las

dificultades para llevarlos a cabo en pacientes mayores, dado el estado de fragilidad de este grupo, con el fin de evaluar mejor la relevancia clínica de este tipo de tratamiento. Por lo tanto, la principal limitación de este trabajo fue la ausencia de un metanálisis, ya que los artículos seleccionados presentaban variabilidad y los datos fueron tratados de manera distinta en cada estudio. No obstante, revisiones integradoras como ésta pueden contribuir a exponer la complejidad del manejo en pacientes mayores con LLA.

Bibliografía

- Mannelli F. Immunophenotyping of Acute Leukemias - From Biology to Clinical Application. En I. Schmid (Org.), Flow Cytometry—Select Topics 2016. InTech. <https://doi.org/10.5772/62332>.
- DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2020; 40: 330-342. https://doi.org/10.1200/EDBK_280175.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7):1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- Shiraz P, Jehangir W, Agrawal V. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia—Current Concepts in Molecular Biology and Management. *Biomedicines*. 2021; 9(11):1621. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111621>.
- Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: Treat as adults or as children? *Blood*. 2018; 132(4):351-361. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-778530>.
- Aldoss I, Advani AS. Have any strategies in Ph-like ALL been shown to be effective? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2021; 34(1):101242. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101242>.
- Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract*. 2019; 15(2):67-75. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00271>.
- Vaitkevičienė G, Forestier E, Hellebostad M. High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. *Eur J Haematol*. 2011; 86(1):38-46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01522.x>.
- Legrand O, Marie JP, Marjanovic Z. Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 1997; 97(3):596-602. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.952909.x>.
- Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2020 Mar 6;11:2040620720910023. doi: 10.1177/2040620720910023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7065280/>.
- Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005; 52(5):546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.
- PubMed (2023, May 27). PubMed Overview. [Conjunto de datos] PubMed; National Library of Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>.
- Cochrane (2023, May 27). About Cochrane. [Conjunto de datos] YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=WpY0ogAHNjY>.
- Cochrane (2023b, May 27). About us. Cochrane. [Conjunto de datos]. <https://www.cochrane.org/about-us>.
- Rambaldi A, Huguet F, Zak P et al. Blinatumomab consolidation and maintenance therapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances*. 2020; 4(7):1518-1525. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000874>.
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(9):836-847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
- Jabbour EJ, Gökbuget N, Kantarjian HM et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. *Cancer*, 125(23), 4181-4192. <https://doi.org/10.1002/cncr.32335>.

18. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVAD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2019; 125(15):2579-2586. <https://doi.org/10.1002/cncr.32139>.
19. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: A single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(2):240-248. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30011-1).
20. Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): A phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2022; 9(4):e262-e275. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00038-2).
21. Niyongere S, Sanchez-Petitto G, Masur J, Baer MR, Duong VH, Emadi A. Frontline Blinatumomab in Older Adults with Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmaceuticals*. 2020; 13(6):124. <https://doi.org/10.3390/ph13060124>.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.